

Atrybuty nowoczesnego leku przeciwhistaminowego

Up-to date antihistaminics

lek. Maciej Rygalski^{1,2,3}, prof. dr hab. n. med. Edward Zawisza^{1,2}

¹Prywatny Gabinet Alergologiczny, Warszawa

²Poradnia Chorób Zapalnych i Alergicznych, Szpital Bielański w Warszawie

³Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci, Warszawski Uniwersytet Medyczny

PDF TEXT lekwpolisce.pl

Oddano do publikacji: 14.04.2015

Słowa kluczowe: leki przeciwhistaminowe (antyhistaminiki) H1 II generacji, bilastyna, desloratadyna, feksofenadyna, rupatadyna, alergja.

Streszczenie: Najnowsze leki przeciwhistaminowe (antyhistaminiki) II generacji są wysoce wybiórczymi antagonistami receptorów H1 podawanymi doustnie, niewykazującymi działania sedatywnego, znajdującymi zastosowanie w objawowym leczeniu chorób alergicznych. Antyhistaminiki są lekami, które kompetencyjnie blokują receptor H1 dla histaminy. Bardzo ważna w wyborze idealnego dla pacjenta leku przeciwalergicznego jest znajomość farmakodynamiki i farmakokinetyki, aby zminimalizować działania niepożądane oraz osiągnąć wyższą skuteczność leczniczą. Bezpieczeństwo stosowanego leku w terapii przewlekłej, brak działań niepożądanych, interakcji oraz akceptowana przez pacjenta forma podawania mają kluczowe znaczenie w powodzeniu terapii. Przedstawienie oraz porównanie czterech najnowszych antyhistaminików (bilastyny, desloratadyny, feksofenadyny oraz rupatadyny) pozwoli na wybór optymalnego preparatu dla danego pacjenta.

Key words: antihistamines H-1 II generation, bilastine, desloratadine, fexofenadine, rupatadine, allergy.

Abstract: The latest second-generation antihistamines are oral selective, non-sedating histamine H1 antagonist for the symptomatic treatment of allergic diseases. The antihistamines are drugs that compete for H1 histamine receptor and block the liberation of autacoids mediators. It's important to understand pharmacodynamics and pharmacokinetics of those drugs in order to choose the best one for the patient-looking for the ones which have less side effects and work better. The safety of the drug in the treatment of chronic, no adverse effects, interactions and acceptable application form are crucial to successful therapy. Presentation and comparison of four newest antihistamines (bilastine, desloratadine, fexofenadine, and rupatadine) will allow to select the most optimal for a given patient.

Wprowadzenie

Histamina jest hormonem tkankowym wytwarzanym z aminokwasu histydyny w procesie dekarboksylacji, która jest magazynowana w formie nieaktywnej w ziarnistościach bazofili i mastocytów, a także w neuronach histaminergicznych. W reakcji anafilaktycznej dochodzi do degranulacji komórek zapalnych, uwolnienia zmagazynowanej histaminy i pobudzenia receptorów histaminowych znajdujących się w tkance łącznej, śluzówkach dróg oddechowych, w oku, skórze.

Główną rolą leków przeciwhistaminowych (antyhistaminików) jest hamowanie działania histaminy na drodze blokowania receptora histaminowego H1 lub poprzez hamowanie aktywności dekarboksylazy histydyny, przekształcającej histydynę w histaminę. Znajdują one zastosowanie w farmakoterapii przewlekłej i doraźnej chorób alergicznych.

Możemy podzielić je na dwie generacje: pierwsza – starsza oraz druga – nowsza, wśród której można wyróżnić 4 najnowocześniejsze cząsteczki cechujące się zdecydowanie bar-

dziej wybiórczymi właściwościami, a tym samym mniejszą ilością działań niepożądanych. Należą do nich *bilastyna*, *desloratadyna*, *feksofenadyna* oraz *rupatadyna*.

Pierwsza generacja leków antyhistaminowych wywodziła się z trójcyklicznych neuroleptyków. Charakteryzowała się możliwością podania dożylnego, krótkim okresem półtrwania, znaczną toksycznością, licznymi działaniami niepożądanymi wynikającymi z nieselektywnego działania receptorowego oraz interakcjami. Opisywane są liczne działania niepożądane nieakceptowane przez pacjentów w przewlekłej terapii, obejmujące: senność, działanie proarytmiczne, suchość jamy ustnej, zaparcia, zawroty głowy, spadek ciśnienia. Obecnie znajdują głównie zastosowanie doraźne w ostrych stanach alergicznych, jako leki uspokajające i ułatwiające zasypianie oraz przeciwświądowe.

Antyhistaminiki drugiej generacji stanowią grupę leków cechujących się wybiórczością receptorową, dłuższym czasem działania, mniejszą ilością działań niepożądanych i interakcji. Jednak nadal wpływają na układ bódźcoprzewodzący serca, powodując wydłużenie odcinka PQ. Metabolizowane są w wątrobie, powodują sporadycznie senność, przy zastosowaniu wyższych dawek wykazują działanie cholinergiczne. Podawane są w formie doustnej (cholinolityczne), donorowej oraz w postaci kropli ocznych. Ze względu na akceptowany profil działania, a także cenę związaną w Polsce z refundacją, część z nich znajduje zastosowanie kliniczne. Warto tu wymienić takie substancje jak *cetyryzyna*, *loratadyna*, *azelastyna*, *ketotifen*.

Najnowsze leki przeciwhistaminowe stanowią kontynuację drugiej generacji ze zwiększonym profilem bezpieczeństwa, mniejszą ilością działań niepożądanych, szerokim oknem terapeutycznym oraz skuteczniejszym działaniem [1,2,3].

Cechy idealnego leku przeciwhistaminowego (antyhistaminiku):

- wysoce wybiórczy w stosunku do receptora H1
- skutecznie i szybko znosi objawy alergii (katar sienny, świąd, zapalenie spojówek, kaszel, wysypkę)
- nie powoduje senności, nie upośledza akomodacji, nie wpływa na układ sercowo-naczyniowy
- długi okres półtrwania
- duża rozpiętość między dawką leczniczą a toksyczną
- brak interakcji z lekami, pokarmem i alkoholem
- wygoda stosowania [1,2,3,4,5,6,7].

Farmakokinetyka

Najnowsza grupa leków przeciwhistaminowych, prócz typowego działania wynikającego z przynależności do grupy farmakologicznej, wykazuje także działanie pozareceptorowe, takie jak przeciwzapalne oraz immunomodulujące [1,3].

Bilastyne, desloratadynę, feksofenadynę oraz rupatadynę łączy:

- doustny sposób podawania
- szybki początek działania, ok. 30-60 min
- stężenie maksymalne osiągane po 1-3 godz.
- maksymalny czas działania, ok. 24 godz.
- wysoki stopień wiązania z białkami osocza
- bezpieczeństwo stosowania w wysokich dawkach
- słaba penetracja do OUN
- niewielka ilość interakcji
- brak działania sedatywnego i neuroleptycznego
- brak wpływu na odstęp PQ.

Istnieje szereg różnic między poszczególnymi cząsteczkami aktywnymi, które pozwalają na indywidualny dobór preparatu [1,3,8].

Bilastyna jest cząsteczką zsyntetyzowaną *de novo*; chemicznie należy do pochodnych

piperydyny. Lek jest wskazany w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywek.

Charakteryzuje się wysoką wybiórczością w stosunku do receptora H1, nie wykazując powinowactwa do receptorów muskarynowych. Przyjmowany pokarm oraz sok grejpfrutowy znacząco zmniejsza biodostępność o 30%. Nie jest metabolizowana w wątrobie. Wydalana jest głównie z moczem oraz kałem. Należy zachować ostrożność z substratami lub inhibitorami glikoproteiny P (np. z ketokonazolem, erytromycyną, cyklosporyną, rytonawirem, diltiazemem), które mogą zwiększać stężenie bilastyny w surowicy (obserwuje się 2-3-krotny wzrost stężenia leku po łącznym zastosowaniu z ketokonazolem lub erytromycyną oraz dwukrotny po podaniu z diltiazemem).

Nie obserwuje się interakcji lekowych, w tym leków metabolizowanych przez cytochrom P450; nie zmienia aktywności CYP3A4, CYP2D6.

Wartym podkreślenia jest *fakt szerokiego okna terapeutycznego bilastyny oraz farmakokinetyki liniowej w zakresie dawek między 5 a 220 mg (obecnie zarejestrowana dawka bilastyny wynosi 20 mg na dobę)*.

Badania wykazują pełne bezpieczeństwo stosowania u osób w podeszłym wieku, a podkreśla się możliwość stosowania u osób z chorobami nerek i wątroby bez konieczności zmiany dawkowania (jedynie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek należy unikać podawania bilastyny jednocześnie z inhibitorami P-glikoproteiny – p. wyżej).

Działania niepożądane są zgłaszane przez pacjentów znacznie rzadziej niż w przypadku pozostałych antyhistaminików, zwykle na poziomie porównywalnym do placebo.

Do najczęstszych działań niepożądanych (łagodnych i przemijających) należą: sen-

ność, ból głowy, nudności, przy czym nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych ani znaczącego klinicznie wydłużenia QTc (nie wpływa na wydłużenie odstępu PQ) [1,6,9,10,11,12,13,14,15].

Desloratadyna jest aktywnym metabolitem loratadyny, charakteryzuje się wysoką selektywnością, 15-50 razy słabiej działa na receptory H2 i muskarynowe niż na H1. Prócz hamowania degranulacji komórek tucznych, dodatkowo zmniejsza uwalnianie tryptazy, leukotrienów C4 (LTC4), prostaglandyny D2 (PGD2), zmniejsza syntezę cytokin IL-4, IL-6, IL-8 i IL-13, hamuje ekspresję adhezyjnej cząsteczki selektywny P na powierzchni komórek śród błonka. Spożycie pokarmu lub soku grejpfrutowego nie wpływa na dostępność biologiczną. Biodostępność jest proporcjonalna do dawki w zakresie od 5 mg do 20 mg. Nie zidentyfikowano enzymu odpowiedzialnego za metabolizm leku. In vivo nie hamuje aktywności CYP3A4, a badania in vitro wskazują, że nie hamuje aktywności CYP2D6 i nie jest substratem ani inhibitorem glikoproteiny P. Metabolizowana jest do 3-hydroksydesloratadyny, która następnie ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym. Lek jest wydalany w podobnych proporcjach zarówno z moczem, jak z kałem. Nie obserwowano interakcji z ketokonazolem, erytromycyną, alkoholem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez pacjentów były: uczucie zmęczenia, suchość w jamie ustnej, bóle głowy. Sporadycznie zgłaszano senność [1,4,9].

Feksofenadyna jest metabolitem terfenadyny o silnych właściwościach blokowania receptorów H1, zmniejsza poziom histaminy i tryptazy w wydzielinie z nosa po prowokacji alergicznej. Wykazuje farmakokinetykę liniową w dawce 40-240 mg. Nie jest metabolizowana w wątrobie, wydalana jest głównie z żółcią. Obserwuje się jednak 2-3-krotne zwiększenie stężenia leku przy równocze-

snym stosowaniu erytromycyny lub ketokonazolu, a zmniejszenie przy jednoczesnym stosowaniu wodorotlenku glinu i magnezu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez pacjentów były: bóle głowy, senność, zawroty głowy i nudności [1,5].

Rupatadyna jest długo działającym antagonistą histaminy, o selektywnym działaniu antagonistycznym na obwodowe receptory H1. Hamuje uwalnianie histaminy i TNF- α z komórek tucznych linii HMC-1. Wykazuje farmakokinetykę liniową w węższym zakresie 10-40 mg. Metabolizowana jest głównie przez cytochrom P450 (CYP3A4) i wykazuje efekt pierwszego przejścia. Spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną, jednak sok grejfrutowy powoduje 3,5-krotne zwiększenie stężenia. Obserwuje się także zwiększenie stężenia leku odpowiednio 10- i 2-4-krotnie przy stosowaniu z ketokonazolem i erytromycyną. Spożywanie alkoholu z wyższą dawką rupatadyny nasila jego działanie. Pacjenci, jako działania niepożądane, zgłaszali najczęściej senność, znużenie i bóle głowy [7,9,16].

Wskazania do stosowania nowoczesnych leków przeciwhistaminowych

Wskazania obejmują głównie farmakoterapię sezonowego (okresowego) i całorocznego (przewlekłego) alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa oraz pokrzywki, w tym idiopatycznej.

Podawane w dawkach zalecanych oraz wyższych są skuteczne w łagodzeniu świądu.

Znajdują zastosowanie w leczeniu alergicznego zapalenia spojówek. Pomocniczo są wykorzystywane w atopowym zapaleniu skóry, astmie oskrzelowej.

Preferuje się leczenie sezonowe bądź całoroczne, jednak są skuteczne również przy podaniu doraźnym. W celu uzyskania możliwie szybkiego działania lek należy przyjąć przed posiłkiem.

Ze względu na charakter działania oraz doślną formę podania nie nadają się do stosowania w alergologicznych stanach nagłych jako lek pierwszego wyboru [1,2,3,4,5,6,7,8].

Działania niepożądane i szczególne grupy pacjentów

Pacjenci na ogół dobrze tolerują bilastynę, desloratadynę, feksofenadynę oraz rupatadynę, nawet w wyższych dawkach niż zalecane w standardowej terapii. Działania niepożądane występują sporadycznie w ilości porównywalnej z placebo. Zdarza się jednak, że pacjent odczuwa senność, ból głowy czy też nudności. W tym przypadku dobrym rozwiązaniem jest zamiana jednego z najnowszych antyhistaminików na inny. Odmienna budowa cząsteczki, a tym samym różnica w powinowactwie receptorowym może spowodować ustąpienie dolegliwości i poprawić kontrolę choroby. Warto w tym przypadku pomyśleć o *bilastynie*, która w zasadniczy sposób różni się od pozostałych.

Pacjenci cierpiący na choroby wątroby, nerek, a także przyjmujący inne leki stanowią grupę wymagającą szczególnej uwagi. Bilastyna, desloratadyna, feksofenadyna mogą być stosowane u pacjentów z chorobami wątroby ze względu na brak metabolizmu, w tym przez cytochrom P450. Rupatadyna ze względu na metabolizm oraz efekt pierwszego przejścia wymaga specjalnej uwagi.

Choroby nerek nie stanowią przeciwwskazania do zastosowania jakiegokolwiek nowoczesnego antyhistaminiku, jednak wymagana jest szczególna uwaga. Istotna pozostaje również kwestia przyjmowania innych leków, szczególnie przez osoby w wieku podeszłym. Opisywane jest zwiększenie stężenia feksofenadyny oraz bilastyny przy łąnym stosowaniu z niektórymi antybiotykami, co wydaje się nie mieć istotnego znaczenia klinicznego

(p. wyżej). Natomiast stężenie rupatadyny wzrasta znacznie przy łącznym podaniu z ketokonazolem.

Styl życia pacjenta wydaje się mieć istotne znaczenie przy wyborze leku przeciwalergicznego. Starsza generacja leków przeciwhistaminowych ograniczała zdolności psychomotoryczne, tym samym uniemożliwiając bezpieczne wykonywanie prac niebezpiecznych, obsługę maszyn czy prowadzenie pojazdów, a także zmniejszała koncentrację i powodowała senność. Podobne objawy zgłaszają pojedyncze osoby po zastosowaniu antyhistaminików II generacji, które w założeniu nie powodują senności i cechują się brakiem działania muskarynowego. W tym przypadku rozwiązaniem może być indywidualny dobór akceptowanego przez pacjenta leku z najnowszych antyhistaminików. Podobnie rzecz ma się z przyjmowaniem alkoholu, który nie zwiększa swojego działania po bilastynie, desloratadynie i feksofenadynie, przyjmowanych nawet w wyższych niż zalecane dawkach [1,3,4,5,6,7,9,17,18]. Brak jest wystarczających badań dotyczących wpływu najnowszych antyhistaminików na płodność, ciążę i karmienie. Badania na zwierzętach nie wykazują ich niekorzystnego wpływu na rozwój płodu. Zauważa się jednak przenikanie leku w formie aktywnej do mleka matki [4,5,6,7,19,20,21,22].

Dawkowanie

Bilastyna i feksofenadyna są zarejestrowane do stosowania od 12. r. ż. [5,6]. Desloratadyna i rupatadyna są zarejestrowane od 1. r.ż. [4,7].

Podstawowe dawkowanie dobowe u osób dorosłych, będące jednocześnie dawkami odpowiadającymi, wynosi dla poszczególnych preparatów: bilastyna – 20 mg, desloratadyna – 5 mg, feksofenadyna – 120 i 180 mg, rupatadyna – 10 mg.

Szczególne sytuacje kliniczne, takie jak ciężki alergiczny nieżyt nosa niereagujący na steroidy donosowe, silny świąd, pokrzywka – wymagają zastosowania wyższych niż zalecane dawek leków. Analiza farmakokinetyki oraz danych klinicznych pozwala uznać za bezpieczne nawet dawki 4-krotnie wyższe, a w przypadku bilastyny przelicznik ten prawdopodobnie osiąga jeszcze wyższą wartość [2,3,23,24,25,26,27].

Podsumowanie

Należy stwierdzić, że lekarze otrzymali potężną broń w walce z chorobami alergicznymi. Broń ta ujrzała światło dzienne w wyniku prac w laboratoriach, a nie jest dziełem przypadku, tak jak to było poprzednio. Pierwsze leki przeciwhistaminowe wywodziły się z obserwacji związków chemicznych – takich, że niektóre barwniki miały działanie przeciwhistaminowe czy przeciwświądowe albo że leki, które syntetyzowano jako leki psychotropowe (hydroksyzyna), okazały się skuteczne w leczeniu świądu, nieżyty górnych dróg oddechowych. Należy pamiętać, że hydroksyzyna była pierwotnie zarejestrowana i do tej pory jest podawana w premedykacji jako lek przeciwłękowy [2,24,25].

Idealnym lekiem stosowanym w nieżytach górnych dróg oddechowych są glikokortykosteroidy donosowe, jednak najnowsze antyhistaminiki mają pewne cechy kliniczne steroidów stosowanych miejscowo, drażniąc nos i tłumiąc napady kaszlu. Podawane są w tym przypadku w dawce 3-4-krotnie przewyższającej rejestracyjną [2].

Rozpatrując poszczególne preparaty pod kątem efektu farmakologicznego, bezpieczeństwa oraz ich praktycznego zastosowania u danego pacjenta, należy zastanowić się, które cechy leku będą przemawiały za wyborem konkretnej substancji.

Praca porusza niezwykle ważny problem społeczny dotyczący terapii alergicznych i niealergicznych nieżytów nosa, które w ocenie światowych badań epidemiologicznych obejmują 40% populacji w dużych miastach. Leki te stanowią istotny postęp w zapobieganiu astmie oskrzelowej, ciężkiemu alergicznemu nieżytowi nosa oraz ciężkim napadom atopowego zapalenia skóry. Nie dają objawów z zakresu OUN oraz nie mają działania antycholinergicznego, tak uciążliwych w przypadku stosowania leków starej generacji.

Leki antyhistaminowe stanowią współcześnie jeden z podstawowych sektorów farmakoterapii człowieka; ocenia się, że ponad 50% populacji zażywa je stale lub okresowo. Rozbudowana wiedza dotycząca biochemicznych właściwości tych leków nie idzie w parze z wiedzą o ich wpływie na niektóre objawy kliniczne. Brakuje wielośrodkowych prac, które opisywałyby zastosowanie tej grupy leków w skutecznym leczeniu świądu skóry, wodnistego wycieku z nosa, napadów astmy oskrzelowej, co jest związane ze stosunkowo krótką obecnością na rynku. Odpowiedź na pytania, pozwalające rozszerzyć dotychczas zarejestrowane wskazania, przyniesie czwarta, porejestacyjna faza badań klinicznych, które obecnie są intensywnie prowadzone.



Piśmiennictwo:

1. Red. Kostowski W., Herman Z., Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy. Tom 1 i 2. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2013.
2. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijck RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group., Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision., *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):466-76.
3. Grant JA., Molecular pharmacology of second-generation antihistamines., *Allergy Asthma Proc.* 2000 May-Jun;21(3):135-40.
4. CHPL Aerius.
5. CHPL Telfast Sanofi.
6. CHPL Clatra.
7. CHPL Rupafin.
8. Molimard M1, Diquet B, Benedetti MS., Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, and cetirizine and mizolastine in humans., *Fundam Clin Pharmacol.* 2004 Aug;18(4):399-411.
9. M. J. Hanley, P. Cancelon, W. W. Widmer, and D. J. Greenblatt, "The effect of grapefruit juice on drug disposition," *Expert Opinion on*

- Drug Metabolism and Toxicology*, vol. 7, no. 3, pp. 267–286, 2011.
10. Farré M., Pérez-Mañá C, Papaseit E, Menoyo E, Pérez M, Martín S, Bullich S, Rojas S, Herance JR, Trampal C, Labeaga L, Valiente R., Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H1-receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers., *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Nov;78(5):970-80.
 11. Wolthers OD., Bilastine: a new non-sedating oral H1 antihistamine for treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria., *Biomed Res Int.* 2013;2013:626837.
 12. Carter NJ., Bilastine: in allergic rhinitis and urticaria., *Drugs.* 2012 Jun 18;72(9):1257-69.
 13. Jáuregui I1, Ferrer M, Bartra J, del Cuvillo A, Dávila I, Montoro J, Mullol J, Sastre J, Valero A., Bilastine for the treatment of urticaria., *Expert Opin Pharmacother.* 2013 Aug;14(11):1537-44.
 14. Lucero ML, Peither A, Ledo F., Bilastine: an environmental risk assessment., *Drug Chem Toxicol.* 2015 Jan 22:1-9.
 15. Tyl B, Kabbaj M, Azzam S, Sologuren A, Valiente R, Reinbolt E, Roppe K, Blanco N, Wheeler W., Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and supratherapeutic doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT study (TQTS) with QT-concentration analysis., *J Clin Pharmacol.* 2012 Jun;52(6):893-903.
 16. Xiong Y, Yuan Z, Yang J, Xia C, Li X, Huang S, Zhang H, Liu M., CYP3A5*3 and MDR1 C3435T are influencing factors of inter-subject variability in ropatidine pharmacokinetics in healthy Chinese volunteers., *Eur J Drug Metab Pharmacokin.* 2014 Nov 27.
 17. Poluzzi E, Raschi E, Godman B, Koci A, Moretti U, Kalaba M, Wettermark B, Sturkenboom M, De Ponti F, Pro-Arrhythmic Potential of Oral Antihistamines (H1): Combining Adverse Event Reports with Drug Utilization Data across Europe., *PLoS One.* 2015 Mar 18;10(3):e0119551.
 18. Elisabetta Poluzzi, Emanuel Raschi, Brian Godman, Ariola Koci, Ugo Moretti, Marija Kalaba, Bjorn Wettermark, Miriam Sturkenboom, and Fabrizio De Ponti, Pro-Arrhythmic Potential of Oral Antihistamines (H1): Combining Adverse Event Reports with Drug Utilization Data across Europe., *PLoS One.* 2015; 10(3): e0119551.
 19. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT., BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema., *Clin Exp Allergy.* 2015 Mar;45(3):547-65.
 20. Gilboa SM, Ailes EC, Rai RP, Anderson JA, Honein MA., Antihistamines and birth defects: a systematic review of the literature., *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Dec;13(12):1667-98.
 21. Qian Li, MS, Allen A, Mitchell, MD, Martha M. Werler, ScD, Wa-Ping Yau, PhD, and Sonia Hernández-Díaz, MD, DrPH, Antihistamine Use in Early Pregnancy and Risk of Birth Defects., *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Nov-Dec; 1(6): 666–74.e1.
 22. Li Q, Mitchell AA, Werler MM, Yau WP, Hernández-Díaz S., Assessment of antihistamine use in early pregnancy and birth defects., *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Nov-Dec;1(6):666-74.e1.
 23. N. Jauregizar, L. D. L. Fuente, M. L. Lucero, A. Sologuren, N. Leal, and M. Rodríguez, "Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the antihistaminic (H 1) Effect of Bilastine," *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 48, no. 8, pp. 543–554, 2009.
 24. G. M. Walsh, L. Annunziato, N. Frossard et al., "New insights into the second generation antihistamines," *Drugs*, vol. 61, no. 2, pp. 207–236, 2001.
 25. F. Horak, P. Ziegelmayer, R. Ziegelmayer, and P. Lemell, "The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber," *Inflammation Research*, vol. 59, no. 5, pp. 391–398, 2010.
 26. Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, van de Heyning P, Loureiro A; Bilastine International Working Group., Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients., *Allergy.* 2009 Jan;64(1):158-65.
 27. Wilson AM1, Haggart K, Sims EJ, Lipworth BJ., Effects of fexofenadine and desloratadine on subjective and objective measures of nasal congestion in seasonal allergic rhinitis., *Clin Exp Allergy.* 2002 Oct;32(10):1504-9.

lek. Maciej Rygalski
maciekrigalski@gmail.com